Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Franke

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER AUTOPLASTISCHEN GEFÄSSERSATZ AUS DÜNNDARM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helga Hoehne geb. Cordes
aus Mainz

1968

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Hermann Franke

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER AUTOPLASTISCHEN GEFÄSSERSATZ AUS DÜNNDARM

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Helga Hoehne geb. Cordes
aus Mainz

Dekan:	Professor Dr. med. Hans Wolfgang Spier
Referent:	Professor Dr. med. Gottfried Rotthoff
Korreferent:	Professor Dr. med. Wilhelm Maßhoff

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 27. September 1968

A. Einleitung

Gegenüberstellung der bisher angewendeten Gefäßersatzmethoden

B. Methodik

C. Ergebnisse

Klinische, makroskopische und mikroskopische Befunde

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

A. Einleitung.

In den vergangenen zehn Jahren konzentrierten sich die Forschungsarbeiten auf dem Gebiete der plastischen Gefäßersatzmethoden hauptsächlich a uf die Anwendung und Vervollkommnung von synthetischen Materialien. Teflon und Dacron erwiesen sich bisher als die geeignetsten und werden auch augenblicklich in der Klinik am häufigsten verwendet. Heberer, Linder, Irmer und andere Autoren berichten über große Nachuntersuchungsreihen, wobei sie zum Teil durch Angiographie, zum Teil bei einer Zweitoperation den Zustand der Prothese beurteilen konnten (3, 42, 52, 6o, 61, 82, 85, 86, 87, 1o5, 121) In manchen Fällen zeigte sich, daß die Prothese wie ein Fremdkörper ohne Beziehung zum umgebenden Gewebe in einer derben Kapsel lag. Daneben stehen Komplikationen, die durch Materialermüdung und degenerative Wandveränderungen ausgelöst wurden.

Dies hat uns veranlaßt, nach einem Gefäßersatz zu suchen, bei dem alle bisher gewonnenen Erkenntnisse über Vor- und Nachteile der einzelnen Methoden berücksichtigt werden können, um somit der Vorstellung von der "idealen Prothese" noch ein Stück näherzukommen.

Uns erschien autoplastischer Dünndarm als das geeignete Material. Zu dem Vorteil der körpereigenen Substanz kommt hier die stärkere Belastbarkeit und größere Elastizität durch die Muskelschicht hinzu, was den bislang verwendeten autoplastischen Prothesen fehlte und so wegen der mechanischen Instabilität zu schweren Mißerfolgen führte.

Ob ein echtes Überleben der transplantierten Wandelemente stattfindet, mag vorläufig noch dahingestellt sein; in jedem Falle aber schützt die Muskelschicht bis zur endgültigen Substitution vor früher Dilatation, Aneurysmabildung und Ruptur. Als weiterer Vorteil kommt hinzu, daß Dünndarm in ausreichender Menge zur Verfügung steht.

Die Grundsteine für unsere moderne Gefäßchirurgie wurden um die Jahrhundertwende von Carrel, Stich, Borst, Enderlen, Ward u.a . gelegt (12, 13, 35, 127, 142). Das große Interesse und der Eifer, mit dem seither auf diesem Gebiet geforscht wird, beweist die Dringlichkeit eines geeigneten Gefäßersatzes. Da uns hauptsächlich um die Erforschung eines neuen Materials zu tun ist, soll hier auf die Indikation und speziell zu beachtende Momente wie Narkosetechnik, gefährdete Sauerstoffversorgung der Rückenmarkssegmente bei Abklemmung der Aorta, Bypass und Hypothermie bei der Chirurgie der Aorta nicht näher eingegangen werden (18, 25, 27, 41, 56, 72, 75, 76, 84, 88, 11o, 132, 139, 141), vielmehr soll eine vergleichende Betrachtung der bisher angewendeten Gefäßersatzmaterialien im Vordergrund stehen. Die unzähligen Versuche auf diesem Gebiet, vor allem während der beiden letzten Weltkriege und des Koreakrieges, versetzen uns heute in die Lage, eine genaue Vorstellung von den erforderlichen Eigenschaften der "idealen Prothese" zu haben. In großen Zügen kann man folgende Kriterien für die Bewertung verschiedener Gefäßersatzmethoden aufstellen (nach Vollmar) (137) :

		Kriterien	Komplikationen
I.	Biologisches Verhalten	reizlose Einheilung	Fremdkörperreaktion
		Arterioneogenese	Abzeß
		keine immunbiologischen Abwehrreaktionen	Sequesterbildung
			Thrombose
II.	Materialwertung	Sterilisierbarkeit	Nahtdehiszenz
		konstante Elastizität und Reißfestigkeit	Blutung
			Dilatation
III.	Gerinnungsaktivität	geringe Oberflächenaktivität	Frühthrombose
IV.	Geschwulstauslösung	keine blastogene Potenz	Kunststoffsarkom

Die verschiedenen Gefäßersatzmethoden, unter diesen Gesichtspunkten betrachtet, ergeben folgendes Bild:

Der h e t e r o p l a s t i s c h e Gefäßersatz, zum ersten Mal von Enderlen und Borst 1909 beschrieben, hat sich als völlig mißlungen erwiesen (35). Auch neuere Versuche zeigten unbefriedigende Ergebnisse, so daß die Diskussion der heteroplastischen Transplantate im einzelnen hier völlig vernachlässigt werden kann (93, 107, 111, 112, 148).

Zur Überbrückung von Defekten an großen peripheren Arterien haben sich die a u t o p l a s t i s c h e n Venentransplantate seit ihrer ersten klinischen Anwendung durch Lexer zunächst recht gut bewährt (38, 53, 69, 74, 81, 100, 124, 147)

Durch zahlreiche arteriographische Untersuchungen hat Bätzner anhand großer Erfahrungen aus dem zweiten Weltkrieg den Beweis für die Durchgängigkeit der verpflanzten Venen erbracht. (5)

Vollmar berichtet über eine ausgedehnte Versuchsreihe mit autoplastischen Fascienperitoneallappen des m. rectus abdomini wobei er eine Komplikationsrate von 6o - 7o % verzeichnen mußte. (134)

Schließlich liegen noch neuere Mitteilungen über autoplastische Transplantate mit Pericard und mit von Fascie unterstützter vena cava vor, die selbst bei zum Teil zehnjähriger Durchgängigkeit starke mikroskopische Veränderungen zeigten (113).

Ein interessanter Bericht aus Polen über Aortentransplantationen mit gestieltem Darm soll, obwohl völlig erfolglos, nicht unerwähnt bleiben (123).

Es liegt auf der Hand, daß das biologische Verhalten wegen der geringen Fremdkörper- und immunbiologischen Abwehrreaktion bei Autoplastiken am günstigsten ist. Zum Teil auftretende degenerative Veränderungen, wie Verkalkungsherde, Kernzahlreduktion und fettige Degeneration, sowie starke Fibrinanlagerungen an der inneren Schicht, finden keine ausreichende Erklärung. Der größte Nachteil der autoplastischen Transplantate liegt aber in der geringen Wandstärke, die zu früh auftretenden Dilatationen und Rupturen führt, und in der mangelnden Elastizität, die bei dem starren Transplantat eine späte Ruptur befürchten läßt. Es besteht außerdem

eine relativ hohe Oberflächenaktivität und eine erhöhte Menge an Gewebsthrombokinase, was in vielen Fällen zu Frühthrombose führt.

Autoplastische Arterientransplantate fanden bisher keine nennenswerte praktische Bedeutung. Die interessanten Versuche von Sandblom und Potts, aus englumigen Gefäßsegmenten einen weitlumigen autoplastischen Aortenersatz zu ermöglichen, haben sich als zu umständlich erwiesen. (1o6, 114, 119)

H o m o i o p l a s t i s c h e Arterientransplantate dagegen haben seit etwa 15 Jahren ausgedehnte Anwendung bei den Eingriffen an Aorta und großen Stammgefäßen gefunden. Die Literatur hierüber ist so umfangreich, daß in diesem Rahmen nur eine Auswahl aufgeführt werden kann (6,7, 1o, 11, 14, 15, 16, 2o, 23, 24, 29, 3o, 32, 35, 36, 37, 45, 46, 48, 57, 62, 66, 67, 68, 73, 77, 78, 83, 89, 9o, 91, 96, 1o2, 1o8, 1o9, 115, 118, 122, 129, 13o, 131). Trotz der ersten Versuche der Arteriohomoioplastik nach der Jahrhundertwende blieb das Verfahren ohne klinische Bedeutung, bis Gross und Mitarb. die ersten erfolgreichen Transplantationen bei der Fallot'schen Tetralogie und Aortenisthmusstenose mitteilten. (44) Die Ergebnisse histologischer Untersuchungen über das Schicksal der homoioplastischen Arterientransplantate im Tierversuch und am Menschen während der letzten 15 Jahre bestätigten im wesentlichen die Beobachtungen, wie sie in den grundlegenden Arbeiten von Borst, Enderlen u.a. zu Anfang dieses Jahrhunderts niedergelegt sind. Das Transplantat fällt sehr langsam der Nekrobiose anheim, so daß noch nach einigen Jahren der Einbau in den Organismus des Menschen unvollständig ist. Das abgestorbene Gewebe dient als Leitschiene und stimuliert die Invasion von jugendlichen

Gewebselementen aus der Umgebung, deren Schnelligkeit von der Dicke der Wandschicht abhängt und so bei dem homoioplastischen Gefäßersatz im Vergleich zu dem alloplastischen Gefäßersatz wesentlich verzögert ist. Häufig finden sich Fremdkörperriesenzellen, degenerierte Gebiete mit Zelldetritus und Verkalkungsherden.

Der genaue Ablauf der Gewebsneubildung kann am besten anhand der alloplastischen Prothese verfolgt werden und soll noch ausführlich erwähnt werden; dort nämlich wird der Aufbau der Ersatzwand nicht wie bei homoioplastischen Transplantaten durch den Abbau der Transplantatwand gestört, so daß man ein übersichtliches Bild von den Einheilungsvorgängen erhält.

Wesentlich für die Stabilität des homoioplastischen Transplantates ist, daß die Wandsubstitution mit den degenerativen Veränderungen, besonders dem Untergang der elastischen Elemente Schritt hält. Im Hinblick auf seine Oberflächenaktivität nimmt die Homoioplastik eine Mittelstellung zwischen Auto- und Alloplastik ein. Gefriertrocknung und Tiefkühlaufbewahrung homologer Arterien ermöglichen eine gute Konservierung, so daß jederzeit genügend Material zur Verfügung steht. (141)

Nachteile der Homoioplastik liegen in einer größeren Infektionsgefahr, in der verstärkten Neigung zu atheromatösen Veränderungen und in dem fast vollständigen Verlust des normalen histologischen Aufbaus, der zum Auftreten von Ulcerationen, Wandverdünnungen, Aneurysmen und Rupturen fü hren kann.

In den letzten Jahren hat sich die K u n s t s t o f f - f a s e r immer mehr durchgesetzt, wenn auch bei den Querschnitten unter 8 mm der homologen Arterie und besonders der autologen Vene der Vorzug gegeben wird. Bereits um die Jahrhundertwende wurden zahlreiche Experimente unternommen, Arteriensegmente durch Röhren aus Silber, Glas oder Gummi zu ersetzen. (12, 13, 133) Die kompakten starren Röhren thrombosierten nach kurzer Zeit und wurden als Fremdkörper abgestoßen. Es vergingen nahezu vier Jahrzehnte, bis die Forschung nach einem geeigneten alloplastischen Gefäßersatz von Voorhees, Jaretzki und Blakemoore wieder aufgenommen wurde. (14o) Sie berichteten 1952 über die Anwendung von Vinyon-N im Tierexperiment und 1954 über zufriedenstellende Ergebnisse beim Menschen.

Als bahnbrechende Erkenntnis fanden sie heraus, daß Kunststoffröhren dann vom Organismus aufgenommen werden, wenn sie eine poröse Wand besitzen und aus biologisch indifferentem Material bestehen. Eine genügende Porengröße der Transplantatwand ist notwendig fü r die Invasion von jugendlichen Bindegewebszellen aus dem Wirtsgewebe und somit für die Bildung der Neo-Intima. (39, 51) Als Mindest-Porengröße wird 100 μ angegeben, was etwa einem Wasserdurchtritt von 5000 ccm/qcm/min bei einem Druck von 120 mm Hg entspricht. Je größer die Porenweite ist, desto besser ist die Organisation der Prothese. Um eine starke initiale Blutung zu vermeiden und dennoch eine reichlich weite Porengröße im Stadium der Gewebsinvasion zu haben, wurden von Weselowski u.a. in neuester Zeit kombi nierte Prothesen aus einer absorbierbaren komponente (gelatine, Rindercollagen) und einer nicht absorbierbaren Komponente (Nylon, Dacron, Teflon) entwickelt.
(9, 64, 65, 128, 143, 145, 146)

Die anfängliche Blutung wurde gehemmt, jedoch ergaben sich Komplikationen durch Verkalkung der verzögert resorbierten absorbierbaren Substanz, Hemmung der Gewebsinvasion und Fremdkörperreaktionen, so daß diese sehr einleuchtende Methode vor ihrer Anwendung am Menschen noch weiter entwickelt werden muß.

Die Prothese soll biologisch indifferent sein, das heißt, keine allergischen und toxischen Reaktionen zeigen und ihre chemische Stabilität und physikalischen Eigenschaften behalten. (117, 134, 135, 138) Deshalb sollen nur auspolymerisierte Stoffe verwendet werden, damit keine freien Monomere chemische Reaktionen eingehen. Auch spielt das Wasserbindevermögen eine große Rolle, da die Wasseraufnahme das Material mit der Zeit ermüdet und die Reißfestigkeit stark beeinträchtigt. So zeigen z.B. Nylon, Perlon und Ivalon schon nach einem halben Jahr eine Abnahme der Reißfestigkeit von 60 - 70 %, weshalb sie heute nicht mehr verwendet werden. Teflon und Dacron dagegen geben nach dreijähriger Implantation lediglich eine Minderung ihrer Reißfestigkeit von 10 - 25 % zu erkennen.

Ein vernünftiger Preis, gute Sterilisierbarkeit und einwandfreie technische Verarbeitungsmöglichkeit müssen für das synthetische Material gefordert werden.

Die Prothese soll sich gut nähen lassen, beim Schneiden nicht verletzt werden und bei Flexion nicht abknicken. (34, 58) Nach einem langen Entwicklungsprozeß über stoffähnliches Material, das der Operateur selbst zusammennähte und das zur besseren Anastomosierung in Form einer Manschette umgeschlagen wurde, über die Entwicklung nahtloser Prothesen in ge-

flochtener, gestrickter und gewebter Form und über das "crimping", das eine Abknickung verhindert, stehen uns heute Tuben in verschiedenen Größen aus Teflon und Dacron, geflochten, gestrickt und "crimped", zur klinischen Anwendung zur Verfügung. Alle anderen erprobten Materialien, wie z.B. Vinyon-N, Ivalon, Orlon, Nylon zeigen Teflon und Dacron gegenüber bedeutende Nachteile und werden nicht mehr angewendet. (1, 33, 37, 4o, 46, 47, 49, 5o, 116, 125). In jüngster Zeit wird Polypropylen als Dacron und Teflon teilweise überlegenes Material häufig diskutiert. (8, 134, 135)

Zum Problem der biologischen Einheilung der alloplastischen Prothesen möchte ich auf die sehr ausführlichen Berichte von Petry und Heberer, Linder und Vollmar und andere Autoren hinweisen und hier die Vorgänge nur in groben Zügen schildern: (17, 26, 28, 43, 46, 54, 55, 59, 7o, 71, 79, 8o, 1o1, 1o3, 1o4, 12o, 126, 135, 138) Nach dem Verschließen der Poren von innen durch eine Fibrinschicht beginnt das Einwachsen von jugendlichen Bindegewebszellen aus dem Wirtsgewebe. Es handelt sich hier im biologischen Sinne um eine Defektheilung, bestehend aus Granulationsgewebe mit beschränkter Differenzierungsmöglichkeit. Dennoch zeichnet sich nach sechs bis acht Wochen eine deutliche Dreischichtung der neuen Gefäßwand ab, wobei die Prothese in den mittleren Wandabschnitt zu liegen kommt. Ein Einwachsen von Gefäßen, bis zur Größenordnung von Arteriolen, geschieht von außen her bis an das Kunststoffgerüst heran, in der Regel aber nicht hindurch; es sei denn, ihre Porenweite liegt über 25o µ, wie neuere Untersuchungen, vor allem tschechischer Forscher, ergeben haben, (Krajicek, Adam, Chrapil) die innere Schicht wird vom Blutstrom versorgt. Ob sich muskuläre Zellelemente und elastische Fasern neu bilden, ist noch nicht sicher bewiesen. Quantitative Bindegewebsanalysen zeigen, daß der Gehalt an Collagen und Mucopolysacchariden dem einer normalen Aorta entspricht, daß Elastin aber völlig fehlt.

Die Endothelneubildung ist bei der alloplastischen Prothese am vollkommensten und geschieht auf zwei Wegen: durch Transformation eingewachsener Bindegewebszellen und durch Vorwachsen des Endothels aus der Wirtsaorta.

Diese Beobachtungen wurden im Tierexperiment, vorwiegend an Hunden und jungen Schweinen gemacht. Es erhebt sich die Frage, ob die Verhältnisse beim Menschen analog sind. Bisher gibt es nur wenige exakte histologische Untersuchungen an Prothesen, die im menschlichen Organismus funktionstüchtig waren. Die wesentlich geringere regenerative Potenz des menschlichen Mesenchyms, die zudem mit dem Alter stark abnimmt, stellt eine ungünstige Prognose und gibt zum Teil eine Erklärung für die schlechte Einheilungstendenz beim Menschen. Es fanden sich Degenerationen, Nekrose, Hyalinisierung und Verkalkung in allen Schichtenbereichen. Besonders nachteilig wirken sich die degenerativen Veränderungen in der inneren Schicht aus, da die Ablagerung von Fibrin und zelligen Blutelementen hier eine latente Gefahr bedeuten. Eine Neigung zur Frühthrombose ist wegen der fehlenden Gewebsthrombokinase und der sehr geringen Oberflächenaktivität der synthetischen Prothesen nicht vorhanden. Zahlreiche Versuche an hypercholesterolämischen Tieren zeigen, daß der Grad der atheromatösen Veränderung an den Prothesen nicht über den an den Wirtsarterien hinausgeht. (19, 22, 63)

Eine geschwulstauslösende Wirkung der synthetischen Materialien konnte am Menschen noch nicht beobachtet, im Tierexperiment aber doch gezeigt werden. (98) Nachdem viele Autoren zunächst eine spezifische cancerogone Wirkung der verschiedenen Materialien angenommen hatten, lieferte

Nothdurft 1955 durch Versuche an Ratten zum ersten Mal den eindeutigen Beweis, daß weder die Art noch die chemische Zusammensetzung, sondern ausschließlich Form und Größe des Implantates für die Tumorentstehung und Tumorhäufigkeit verantwortlich zu machen sind. (94, 95)

Viele Autoren bestä tigten in der Folgezeit diese Ergebnisse, wiesen aber gleichzeitig darauf hin, daß sie nicht ohne weiteres auf die Humanmedizin anwendbar seien, da bei der Ratte eine spezifische Sarkombereitschaft vorliege. (2, 84, 92, 97, 99, 136) Dennoch ist bei jugendlichen Individuen bei der Einbringung von Kunststoffen in den Organismus eine strenge Indikation angezeigt.

Nach diesen einzelnen Betrachtungen der verschiedenen Gefäßersatzmethoden möchte ich die oben schon erwähnten Gesichtspunkte für ihre Bewertung anhand einer Tabelle vergleichend gegenüberstellen:

	Auto-plastik	Homoio-plastik	Hetero-plastik	Allo-plastik
Biologisches Verhalten	+++	+	-	++
Material-wertung	+	+	(+)	+ (+)
Gerinnungs-aktivität	+	+	++	-
Geschwulst-auslösung	-	?	?	(+)

Aus der Gegenüberstellung ist leicht abzulesen, daß der Autoplastik der Vorrang gegeben werden müßte, wenn die Materialwertung, d.h. Belastbarkeit und Reißfestigkeit,

besser wäre; vorwiegend dieser Punkt war ausschlaggebend für die Wahl unseres Materials zum Arterienersatz.

B. Methodik.

Die Versuche wurden an 20 jungen Hunden von 8 - 15 kg Körpergewicht durchgeführt.

Nach einer Prämedikation von Megaphen, Atosil und Atropin wurden die Tiere mit Trapanal und nach Intubation mit Fluothan, Lachgas und Sauerstoff narkotisiert.

Zunächst wurde laparotomiert und durch Resektion ein ca. 10 cm langes Ileumstück entnommen. Wiederherstellung der Darmkontinuität durch Seit-zu-Seit-Anastomose. Das mechanisch gereinigte und von seiner Schleimhaut befreite Dünndarmsegment wurde längs eröffnet, damit durch erneute Vernähung das Kaliber dem der Aorta oder Cava angeglichen werden konnte. Das Lumen des Transplantates wurde etwas weiter gewählt als das des Gefäßes, in keinem Falle unter 0,7 cm Durchmesser; die Implantate waren 2 - 4 cm lang; die Patches variierten in der Größe von 3 - 4 x 1,5 - 2,5 cm.

Abschließend wurde das Präparat in Reverinlösung getaucht und bis zu seiner Verwendung in Heparinlösung aufbewahrt.

Es wurden zum Teil alle Darmschichten außer der Mucosa verwendet, wobei der Darm umgestülpt wurde, so daß die Serosa innen lag. Für Cava-Ersatz erwies sich das so präparierte Transplantat als zu starrwandig, so daß wir

hierfür und auch für Patches auf die Ausflußbahn des rechten Ventrikels Präparate verwendeten, die nur noch aus Ring- und Längsmuskulatur bestanden.

Die Tiere standen intra- und postoperativ unter Antibiotikaschutz und wurden mit Depot-Liquemin in einer Dosierung von 16000 IE täglich behandelt.

Folgende Transplantationen wurden vorgenommen:

1. Patches auf die Ausflußbahn des rechten Ventrikels

2. Patches auf die Aorta

3. Röhrenförmige Implantate in die Aorta

4. Patches auf die vena cava

5. Röhrenförmige Implantate in die vena cava

C. Ergebnisse.

Es muß vorausgeschickt werden, daß 5 Hunde durch Operations- oder Narkosezwischenfälle unter oder kurz nach der Operation gestorben sind, die somit für unsere Betrachtung wegfallen; es bleiben uns 15 Hunde zu besprechen; von 10 Tieren haben wir histologische Ergebnisse, bei deren Beschreibung insbesondere der Zustand des Transplantates, des Resorptionsgewebes und der Nähte berücksichtigt wurde.

Im Folgenden werden nur die Fälle aufgeführt, von denen wir histo logische Präparate haben. Die anderen 5 Hunde wurden nach verschieden langer Überlebenszeit getötet und obduziert. Makroskopisch zeigte sich in allen Fällen eine glatte Innenfläche der Prothese mit einem dünnen Fibrinfilm und verschieden stark ausgeprägtes Granulationsgewebe an den Nähten.

Hund XI

Operation: Transplantat in die aorta abdominalis;
2,5 cm lang, ca. 1,5 cm Ø (Lumen etwas weiter als das der Aorta).
Alle Schichten außer Mucosa. Serosa nach innen.
Liquemin.

Überlebenszeit: 1 Tag

Makroskopischer Befund: Nachblutung an den Anastomosen; Prothese frei durchgängig; Innenfläche glatt, von bräunlichem Material bedeckt.

Histologischer Befund: Auf der Serosa des Dünndarms ein dünner Fibrinbelag, subserös eine ziemlich starke leukocytäre Infiltration, die sich bis in die äußere Muskelschicht verfolgen läßt. Interstitium ödemisiert; Kernfärbbarkeit der Muskulatur meist erhalten; Submucosa und Muscularis mucosae deutlich darstellbar. Aorta im unmittelbaren Anastomosenbereich nekrotisch; Reste kollagener Fasern sind erhalten und durch frische Blutungen und entzündliche Infiltrate auseinandergedrängt. Jenseits der Anastomose fleckförmige Verquellung in der Media. Adventitia und Fettgewebe von fibrinös-eitrigem Exsudat durchsetzt.

Hund IV

Operation: Transplantat in die aorta thoracalis, 4 cm lang, 1,5 cm Ø. Alle Schichten außer Mucosa; Serosa nach innen. Liquemin.

Überlebenszeit: 2 Tage.

Makroskopischer Befund: Exsudat in Pleurahöhle. Prothese durchgängig; Anastomosen glatt, ohne Thrombenauflagerungen; Fibrinauflagerung auf Serosa glatt; filmartig; intakte zirkulär verlaufende Nähte. Schichtung der Darmwand angedeutet erkennbar; Aortenwand unauffällig.

Histologischer Befund: Schwere entzündliche Erscheinungen im Bereich des gesamten Transplantates, das über größere Strecken der Nekrose anheimgefallen ist. Die Serosa ist weitgehend nekrotisch und dicht von Leukocyten und Fibrin durchsetzt. Muskulatur zum Teil erhalten; Interstitium ödemisiert, Submucosa und Muscularis mucosae diffus leukocytär infiltriert. Die inneren Flächen der Ananstomosen werden durch frisches Thrombenmaterial gedeckt. Die Fäden liegen reaktionslos in ihrer Umgebung. Aortenmedia im Nahtbereich teils erhalten, teil nekrotisch. Intima intakt. Advenditia und Fettgewebe leukocytär infiltriert.

Hund VIII

Operation: Transplantat in die vena cava superior;
2,2 cm lang; ∅ auf 1 cm durch Längsnaht verengt.
Alle Schichten außer Mucosa; Serosa nach innen.
Liquemin.

Überlebenszeit: 5 Stunden

Makroskopischer Befund: Leberstauung, reichlich Ascites.
Innenfläche der Prothese von bräunlichem, abschabbarem Material bedeckt; feste, intakte Anastomosen.

Histologischer Befund: Totalnekrose der Darmwand mit Ausnahme des gröberen Stützgewebes. Serosainnenfläche von Fibrin bedeckt, an der Längsnaht frische rote Thromben. Teilweise erhaltene Kernfärbbarkeit der Muskulatur; Submucosa diffus von Leukocyten durchsetzt. Die Elastica ist deutlich reduziert. Muskulatur der Venenwand ist nicht darstellbar.

Hund 86

Operation: Patch aus der Dünndarmwand auf die vena cava sup.
Alle Schichten außer Mucosa.

Überlebenszeit: 16 Tage

Makroskopischer Befund: der Cavapatch ist nur noch undeutlich an den Nähten zu erkennen, kein Thrombus.

Histologischer Befund: Im Patchbereich eine breite fibröse Platte zwischen den Nahtfäden, in der einzelne bandförmige Reste von glatter Dünndarmmuskulatur erhalten sind. Keine elastischen Fasern. Die Nähte liegen reaktionslos in ihrer Umgebung.

Hund I

Operation: Transplantat in die aorta abdominalis distal vom Abgang der Nierengefäße; ca. 2 cm lang. Alle Schichten außer Mucosa; Serosa nach innen.

Verlauf: Nach 5 Tagen war die hintere Extremität kalt, kein Puls tastbar. Die Aortographie zeigte Verschluß der Prothese mit Ausbildung von Kollateralen. Thrombendarteriektomie nach 35 Tagen.

Überlebenszeit: 15 Monate

Makroskopischer Befund: a. Prothese innen glatt und hellgrau, Wand fest. Thrombus saß an der proximalen Anastomose. Postoperativ gute Durchgängigkeit; Liquemin.
b. Thrombendarteriektomie und Probeexcision aus der Wand des Transplantates nach 35 Tagen. Ein 12 x 5 x 4 mm großes, graubräunliches Blutgerinnsel, außerdem eine 6 x 2 mm große, knapp 1 mm dicke, graue, feste Gewebslamelle mit glatter Oberfläche.

Histologischer Befund: Das Transplantat besteht aus einer breiten Narbenplatte, aus einer dicken Schicht kollagenfaserigen, kernarmen, weitgehend hyalinisierten Bindegewebs zusammengesetzt. In der Tiefe schmale Schläuche von Dünndarmmuskulatur, die sich deutlich durch Längs- und Querverlauf der Fasern abheben. An der Innenfläche ein niedriger endothelartiger Zellbelag, an der äußeren Fläche lockeres Bindegewebe mit Gefäßen und Fettgewebsinseln. Elastische Fasern fehlen. Um die Nahtfäden eine konzentrisch angeordnete, fremdkörperbedingte Entzündung mit Fremdkörperriesenzellen. Weitere kleine gleichartige Granulome in der äußeren und mittleren Schicht des gesamten Dünndarmtransplantates. Im Aortenteil komplexe degenerierte elastische Fasern im Nahtbereich, jenseits breite, streifenförmige Fibrosen in der Media; Intima beetartig fibrosiert.

Hund II

Operation: Transplantat in die aorta abdominalis distal vom Abgang der Nierenarterien; ca. 3 cm lang. Alle Schichten außer Mucosa; Serosa nach innen.

Verlauf: Aortographie nach 4 Wochen zeigt gute Durchgängigkeit.

Überlebenszeit: 15 Monate

Makroskopischer Befund: Die Prothese zeigt eine spiegelnd-glatte hellgraue Innenfläche und intakte zirkulär verlaufende Nähte.

Histologischer Befund: Das Transplantat besteht aus einer breiten Narbenplatte, die im mittleren Abschnitt deutlich verdünnt erscheint. Von der proximalen Anastomose strahlt ein langer breiter Zug zweigeschichteter Dünndarmmuskulatur zipfelförmig in den verdünnten, nur narbenhaltigen Teil ein; die Muskelschicht ist beidseits von breiten Fibrosen umscheidet. Distal ein kurzer erhaltener Muskelschlauch. Innenfläche glatt mit endothelartigen Zellen, subendotheliales Gewebe mitunter zahlreich. Die Nahtfäden sind von einer umfangreichen Fremdkörperentzündung umgeben, daneben fleckförmige dystrophische Verkalkungen. Die elastische Textur der Aortenmedia bricht im Nahtbereich ab, angrenzende Teile von fleck- und streifenförmigen Fibrosen durchsetzt.

Hund XX

Operation: Transplantat in die Aorta abdominalis, 3,5 cm lang; durch Längsnaht auf ∅ von 0,7 cm gebracht. Alle Schichten außer Mucosa; Serosa nach innen. Liquemin.

Verlauf: Das Angiogramm nach 8 Wochen zeigt freie Durchgängigkeit.

Überlebenszeit: 5 Monate

Makroskopischer Befund: Das Transplantat zeigte sich nach Art eines spindelförmigen Aneurysmas ausgebuchtet mit Durchmessern von 3 und 2 cm. Innenfläche glatt.

Histologischer Befund: Das Transplantat bietet das Bild eines breiten kollagenen Narbengewebes, das schmale Streifen restierender Dünndarmmuskulatur umschließt, die sich fast kontinuierlich um das ganze Transplantat erhalten hat. Der niedrige Endothelbelag der Innenfläche ist in den seitlichen ausgewalzten Abschnitten streckenweise unterbrochen und von gemischten Thromben ersetzt; in den tieferen Wandschichten eine geringe Vaskularisation. Eine freie Neubildung elastischer Fasern ist nicht festzustellen. Mäßige Fremdkörperentzündung um die Nahtfäden; Aortenwand im Anastomosenbereich verworfen.

Hund IX

Operation: Patch auf die vena cava inferior; o,8 x 1,2 cm groß. Nur Muscularis. Liquemin.

Überlebenszeit: 10 1/2 Monate

Makroskopischer Befund: Innenfläche der Prothese glatt und hellgrau.

Histologischer Befund: Das Transplantat besitzt eine breite Schicht zweigeschichteter Muskulatur, deren Kerne deutlich färbbar sind. Glatter Endothelbelag. Im Nahtbereich eine dünne, konzentrisch angeordnete Schicht histiocytärer Elemente um die großen Fäden; keine Fremdkörperriesenzellen und entzündlichen Erscheinungen. Textur der Venenwand erhalten; geringe chronisch entzündliche Infiltration mit Fremdkörperriesenzellen in der Adventitia und umgebendem Fettgewebe.

Hund VII

Operation: Patch in die Ausflußbahn des rechten Ventrikels; 4 x 1,5 cm groß. Alle Schichten außer Mucosa. Serosa nach innen. Liquemin.

Verlauf: Nach 2 Monaten Röntgenaufnahme vom Herzen in 3 Ebenen. Es zeigt sich kein Aneurysma.

Überlebenszeit: 11 Monate

Makroskopischer Befund: Verdicktes Epikard. Die Innenfläche des Transplantates ist glatt und durchscheinend. Im Nahtbereich Schwielengewebe.

Histologischer Befund: Transplantat bietet Bild eines Narbenfeldes. Als einzige überlebende Teile finden sich in der Tiefe Streifen von Ring- und Längsmuskulatur des Dünndarms, die in breite Fibrosefelder eingeschlossen sind; wirbelig angeordnetes kollagenes, zellarmes Bindegewebe mit umfangreichen dystrophischen Verkalkungen. Um die Nahtfäden eine mäßig starke Fremdkörperentzündung; Conusmuskulatur zipfelförmig in das Narbenfeld auslaufend.

Hund X

Operation: Patch in die Ausflußbahn des rechten Ventrikels; 1,5 x 3 cm groß. Nur Muscularis.

Überlebenszeit: fast 1o Monate

Makroskopischer Befund: Verdicktes Epikard; 10 x 5 mm große leicht vorgewölbte graue Herdbildung im Zentrum des Transplantates. Um die Nahtfäden Schwielengewebe.

Histologischer Befund: Breites Narbenfeld mit dichtem kollagenem Bindegewebe ohne elastische Elemente. In der Tiefe Streifen restierender Dünndarmmuskulatur, die deutlich zweigeschichtet ist und von breiten Fibrosen umgeben ist. Im Narbengewebe dystrophische, fleckförmige Verkalkungen; in den Randgebieten neugebildete Knochenbälkchen; seitlich größere Hohlräume mit Zelldetritus; Säume mit unspezifischen älteren Granulationen. Um die Nahtfäden eine mäßige Fremdkörperentzündung.

D. Diskussion.

Die histologischen Untersuchungen zeigen einige recht bemerkenswerte und als günstig zu betrachtende Ergebnisse:

Die Tendenz, eine glatte, lückenlose, endothelartige Innenfläche zu bilden, zeichnet sich deutlich ab. Hierdurch wird die Gefahr der Spätthrombosen wesentlich verringert. Frühthrombosen lassen sich durch eine wohldosierte Antikoagulantienbehandlung verhindern, da eine Nachblutung durch die Darmwand nicht zu befürchten ist; als Voraussetzung hierfür muß allerdings eine sorgfältige Nahttechnik gefordert werden.

Da nur in einem Fall ein Aneurysma der Prothese gefunden wurde, muß man annehmen, daß kein Mißverhältnis zwischen Abbau und Neubildung von Gewebe vorliegt. Der histologische Befund deckt sich mit diesen Beobachtungen: Das Darmgewebe fällt unterschiedlich langsam der Nekrobiose anheim und wird durch Granulationsgewebe ersetzt.

Für den Erfolg der Transplantation erscheint wesentlich, daß einige Darmgewebselemente, wie z.B. zahlreiche Muskelzellen, lange Zeit überleben und somit als Leitschiene für das neu sich bildende Gewebe dienen; außerdem wahren sie durch ihre Stützfunktion die Stabilität und Kontinuität der Prothese, wodurch eine Ruptur oder Aussackung verhindert wird.

Eine Neubildung von ausdifferenzierten Zellen oder Geweben hat nicht stattgefunden, abgesehen von vereinzelt beobachteter Kapillarsprossung.

Das Fehlen von elastischen Fasern stellt ein bedauerliches Ereignis dar, weil hierdurch als Gefäßersatz ein mehr oder weniger starres Rohr resultiert, was noch durch die schwieligen Bindegewebsschichten unterstützt wird; diese mangelnde Elastizität wird sich vorwiegend bei der Überbrückung längerer Gefäßdefekte bemerkbar machen. Vereinzelt beobachtete elastische Fasern haben sich vermutlich von der Aorta her auf das Transplantat herübergeschoben.

Fremdkörperreaktionsgewebe, dystrophische Verkalkungsherde und Veränderungen in der Textur der Gefäße in der Umgebung der Anastomosen müssen als negative Ergebnisse unserer Versuche bewertet werden.

Stellt man diese Befunde dem normalen histologischen Aufbau gegenüber, so wirken sie recht unbefriedigend. In einer ausführlichen Arbeit beschreibt Doerr anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen das hochdifferenzierte morphologische Bild der Arterienwand, besonders der Aorta, und den Zusammenhang mit statischen Funktionen und spezifischen Stoffwechselleistungen. (31) Von alledem kann bei unserem resultierenden Gefäßersatz nicht die Rede sein.

Stellt man jedoch eine vergleichende Betrachtung mit den anderen in Frage kommenden Gefäßersatzmethoden an, so erscheinen unsere Ergebnisse wieder in einem günstigeren Licht. Zu diskutieren sind hier alloplastische, homoioplastische und andere autoplastische Materialien.

Zu den schon erwähnten Komplikationen bei dem alloplastischen Gefäßersatz - wie nekrotisierende Vorgänge und Materialermüdung - kommen noch die erhöhten Infektionsquoten und Sekundärheilungen. Außerdem wird häufig beobachtet, daß die Prothese noch nach Jahren als Fremdkörper im Organismus liegt, von einer inneren und äußeren hyalinigen, schwieligen Bindegewebskapsel umgeben, keineswegs aber mit dem Wirtsgewebe verankert. Die geringe Porenweite mag hier keine unwesentliche Rolle spielen. Hoffmann beobachtete eine Ödemneigung der inneren Kapsel, die er durch mangelhaft ausgebildete vasa vasorum und dadurch bedingten mangelnden Abfluß von Flüssigkeit aus der inneren Schicht erklärt.(55)

Die sehr vielversprechenden Ergebnisse am Tierversuch, die eine recht großzügig gestellte Indikation für die Anwendung der Kunststoffprothese zur Folge hatten, können durch die Erfahrungen am Menschen leider nicht unterstrichen werden, so daß viele Autoren sehr zur Zurückhaltung in der Verwendung alloplastischen Materials raten.

Der größte Vorteil unserer Methode gegenüber der Homoioplastik liegt ohne Zweifel in dem körpereigenen Material und den damit verbundenen geringen immunbiologischen Abwehrreaktionen. Alle anderen Vorgänge wie Verlust der Elastizität, Verkalkungen und Degenerationen können vielleicht nur quantitativ unterschieden werden, worüber hier wegen mangelnder exakter Vergleichsbasis keine Aussagen gemacht werden können.

Trotz der weiteren Entwicklung der Kunststoffprothese wurden immer wieder Stimmen laut, die die Überlegenheit des autoplastischen Materials betonten. So wurde auch in neuester Zeit manchmal wieder zur autoplastischen Vene gegriffen. (144) Verschiedene Methoden, den größten Nachteil der autoplastischen Vene, nämlich die geringe Wandstä rke, zu beheben, sind beschrieben worden: Anbringung von Fascien, Pericard oder Haut zirkulär um die transplantierte Vene oder von Muskeln, Fascien oder Fibrospum. Diese Methoden wurden wieder verlassen, da die Vene stark degenerierte, was Hoffmann durch die Kompression der Venenwand durch den Blutdruck einerseits und die straffe Umhüllung andererseits erklärte.

Der Nachteil der geringen Wandstärke ist bei dem Dünndarmtransplantat nicht vorhanden, womit auch die oben angegebene Forderung nach einer guten Materialwertung erfüllt wird.

Es muß eingeräumt werden, daß viele Nachteile der anderen Gefäßersatzmeth oden erst durch die Anwendung am Menschen offenkundig wurden. So kann auch über unsere Methode ein endgültiges Urteil erst gefällt werden, wenn sie sich am Menschen bewährt haben wird.

E. Zusammenfassung.

Bei 20 Hunden wurden Verpflanzungen von Dünndarm in die Aorta, die Vena Cava und auf die Ausflußbahn des rechten Ventrikels durchgeführt. Fünf Hunde starben während oder kurz nach der Operation. Die übrigen Hunde hatten eine unterschiedliche Überlebenszeit von einem Tag bis 15 Monate.

Makroskopisch zeigten sich in allen Fällen intakte Anastomosen und glatte Innenflächen der Prothesen mit geringer Fibrinauflagerung. Bis auf zwei Fälle waren die Prothesen durchgängig, was anhand des klinischen Bildes und durch Angiogramme festgestellt wurde. In einem Falle wurde eine Thrombendarteriektomie erfolgreich durchgeführt. Zu einer Aneurysmabildung kam es nur bei einem Aortentransplantat.

Histologisch fand sich in der Mehrzahl der Fälle eine glatte, lückenlose, endothelartige Innenfläche. Das transplantierte Gewebe fiel gestuft der Nekrobiose anheim, wobei zunächst entzündliche Reaktionen, in späteren Stadien Granulationsgewebe auftraten. In Anastomosennähe fanden sich vereinzelt elastische Fasern, und noch nach 15 Monaten ließen sich Darmmuskelzellen nachweisen. Eine gesteigerte Gerinnungsaktivität wurde nicht beobachtet. Da kein Mißverhältnis zwischen Ab- und Anbau von Gewebe vorlag, ist die mechanische Stabilität und somit die Materialwertung als sehr gut zu betrachten.

Diese Versuchsreihe hat also die prinzipielle Brauchbarkeit von Darmwandelementen fü r den Ersatz arterieller Gefäße erbracht. Zwischenzeitlich hat sich in weiteren Versuchsreihen gezeigt, daß die geeignetste Darmwandschicht die kollagenhaltige Submucosa ist. Im Hinblick auf die spätere Verwendung beim Menschen würde die heterologe Muskulatur wegen ihrer starken Antigenkörperbildung zu immunologischen Reaktionen führen. Da eine einschichtige Submucosaprothese jedoch den

mechanischen Belastungen des arteriellen Druckes nicht gewachsen ist, haben wir ein Verfahren entwickelt, das es gestattet, eine beliebige Anzahl von Submucosaschläuchen übereinander zu verkleben, wodurch die Wandstärke und somit die mechanische Belastbarkeit entsprechend variiert werden kann. Das heutige Ausgangsmaterial ist Hammeldarm. Vor der Verwendung wird die is olierte Submucosa durch Salzbehandlung desenzymatisiert und eventuell dann noch vorhandene immunologische Eigenschaften durch chemische Oxydantien weiter vermindert. Eine untoxische Aldehydgerbung ermöglicht, die Substitutionszeit nach der Implantation zu variieren. Das heißt, bei entsprechender Steuerung des Gerbprozesses können alle gewünschten Resorbierbarkeitsgrade hergestellt werden. So ließen sich bereits ideale histologische Befunde erzielen, die bereits nach einem Jahr im gesamten Verlauf eine einreihige Endothelauskleidung aufweisen und weder ältere noch frische Abscheidungsthromben zeigen. In den peripheren Abschnitten lassen sich feine elastische Lamellen nachweisen und man hat den Eindruck, als seien gleichzeitig glatte Muskelzellen entstanden. Bemerkenswert ist auch, daß sich an der Außenseite der Prothese ein kontinuierlicher Übergang in das umgebende Fett- und Bindegewebe gebildet hat und kein fester Bindegewebsmantel vorliegt, wie er bei Kunststoffprothesen obligatorisch ist.

Mit der vorliegenden Arbeit wurde also der generelle Nachweis erbracht, daß Dünndarmwandschichten sich bei entsprechender Vorbehandlung als Ersatz arterieller Gefäße eignet. Diese Versuche waren somit die Voraussetzung zu weiteren Forschungen auf dem Gebiet des Gefäßersatzes. Sie haben zum Ziel, die heute noch gebräuchlichen Kunststoffe mit ihren in der Arbeit aufgezeigten Nachteilen durch ein Material zu ersetzen, das resorbierbar ist und durch körpereigenes Gewebe ersetzt werden kann, sobald es seine Aufgabe als Leitschiene erfüllt hat.

Literaturverzeichnis.

1. R.H. Adler and Cl. Darby
Use of a Porous Synthetic Sponge in Surgery.
I. U.S. armed Forces med. J. 11 (1960) 1349 u. 1466

2. P. Alexander and E.S. Horning
Observations on the Oppenheimer method of inducing Tumours by subcutaneous implantation of plastic films.
Ciba Foundation, Symp. carcinogenesis (1959) 12

3. F. Anton, G. Slaney and A.J.H. Rainc
Femoro-popliteal arterial obstructions. Late result of teflon prostheses and arterial homografts.
Brit. med. J. 1962, II, 1149

4. N. Aucher and A. Pinkas
Plastics of the blood vessels with Bulgarian alloplastic prostheses.
Chirurgija (Sofije) 15, 585 - 590 (1962) Bulg.

5. K. Bätzner
Das Aneurysma der oberen Gliedmaßen, seine Erscheinungen und Behandlung.
Chirurg (1948), 294

6. K. Bätzner
Experimentelle Untersuchungen zur homoioplastischen und alloplastischen Aortentransplantation.
Langenb. Arch. u. Dtsch. Z.Chir. 282, 647 (1955)

7. T.G. Baffes
Adaptation of homologous aortic grafts for surgical correction of infantile coarctation of the aorta.
Surgery 38, 486 (1955).

8. G. Bartos, V. Karmos, L. Szöllössy, B. Török, G. Kustos und I. Czigner
Über eine neuere alloplastische Gefäßprothese.
Zbl. Chir. 86, 1995 (1961)

9. J.U. Bascom
Gelatin sealing to prevent blood loss from knitted arterial grafts.
Surgery 50, 504, 1961

10. R.B. Brown, C.A. Hufnagel, J.W. Pate and W.R. Strong
Freeze-dried Arterial Homografts.
Surg. Gynec. Obstet. 97, 657 (1953)

11. H. Cain, G. Carstensen
Biologische Probleme des allo- und homoioplastischen Arterientransplantates.
Thoraxchirurgie 9, 344 (1961)

12. A. Carrel
Results of permanent intubation of the thoracic aorta.
Surg. Gyn. Obstetr. 15, 245 (1912)

13. A. Carrel
Ultimate Results of Aortic Transplantation.
J. Exper. Med. 15, 389 (1912)

14. C.C. Coleman jr., R.A. Deterling jr., and M.S. Parshley
Experimental studies of preserved aortic homografts.
Ann. Surg. 134, 868 (1951)

15. C.C. Coleman jr., R.A. Deterling jr., and M.S. Parshley
Some long-term observations on aortic homografts.
Surgery 37, 64 (1955)

16. F.N. Cooke, C.W. Hughes, E.J. Jahnke jr., and S.F.Seeley
Homologous arterial grafts and autogenious vein grafts used to bridge large arterial defects.
Surgery (St. Louis) 33, 183 (1953)

17. H. Contzen
Materialtechnische Voraussetzungen und biologische Gewebsreaktion bei der Implantation von Kunststoffen.
Bruns' Beitr. klin. Chir. 2o4, 179 (1962)

18. E.S. Crawford, and M. De Bakey
Hemodynamic alterations of circulation in patients submitted to reconstructive vascular operations.
Bull. Soc. Intern. Chir. 19, 424 (196o)

19. O. Creech, jr. G.L. Jordan, jr., M.De Bakey, R.C.Overton and B. Halpert
Effect of chronic Hypercholesteremia on Canine Aortic Transplants.
Surg. Gynec. Obstetr. 1o1, 6o7, (1955)

2o. O. Creech, M.E. De Bakey, D.A. Cooley and B. Halpert
Structural Alternations in Human Aortic Homografts in One to Two and One-Half Years after Transplantation.
Surg. Gynec. Obstetr. 1o3, 147 (1956)

21. O. Creech, R.A. Deterling, St. Edwards, O.C. Julian, R.R. Linton, H. Shumaker.
Vascular protheses. Report of the comittee for the study of vascular prostheses of the society for vascular surgery
Surgery 41, 62 (1957)

22. O. Creech, G.L. Jordan, M.E. De Bakey
The effect of chronic hypercholesterolemia on syntnetic aortic substitutes.
Surg. Gyn. Obstetr. 1o4, 385 (1957)

23. M.E. De Bakey, D.A. Cooley, O. Creech,jr., and B.Halpert
Structural Changes in Human Aortic Grafts.
A. M. A. Arch. Surg. 69, 472 (1954)

24. M.E. De Bakey, E.S. Crawford, O.Creech jr., and D.A. Cooley
Arterial Homografts for Peripheral Arteriosclerotic Occlusive Disease.
Circulation (New York) 15, 21 (1957)

25. M.E. De Bakey und R. Giessler
Die Chirurgie der Verschlußkrankheiten der Aorta und der großen Arterien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 231 (1961)

26. M.E. De Bakey, E.S. Crawford, G.C. Morris, D.A. Cooley
Patch graft angioplasty in vascular surgery.
Cardiovasc. Surg. 3, 1o6 - 141 (1962)

27. M.E. De Bakey und R. Giessler
Die Chirurgie der Verschlußkrankheiten der Aorta und der großen Arterien.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67, 231 (1962)

28. H. Denck und L. Haslhofer
Die Einheilung alloplastischer Gefäßprothesen.
Klin. Med. 18, 127 - 13o (1963)

29. F.R. Denman, W.G. Brown, S.J. Skinner, E.A. Fitch,H.G.Glass
Fate of human aortic homografts in ten, twenty-four, and twenty-seven months after transplantation.
A. M. A. Arch. Surg. 76, 944 (1958)

30. R.A. Deterling, jr., C.C. Coleman, jr., and M.S. Parshley
Experimental Studies of the Frozen Homologous Graft.
Surgery 29, 419 (1951)

31. W. Doerr
Vaskuläre Voraussetzungen, allgemeine pathologische Anatomie.
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 67 (1962) 167 - 213

32. C. Dubost, M. Allary et N. Oeconomos
A propos du traitement des anévrysmes de l'aorte.
Mém. Acad. chir. 77, 381 (1951)

33. H.G. Eastcott, R.R. Wilson
Fate of Orlon aortic implant in man.
Lancet 1958, 9, No. 7016, 352

34. W.S. Edwards
Progress in synthetic graft development - an improved crimped graft of Teflon.
Surgery 45, 298 (1959)

35. R. Enderlen, W. Borst
Grundlegende mikroskopische Untersuchungen über Einheilung und körperei genen Einsatz von Transplantaten.
Dtsch. Z. Chir. 99, 54 (1909)

36. E.R. Fisher and B. Fisher
Effect of Induced Arteriosclerosis on Fresh and Lyophilized Aortic Homografts in the Rabbit.
Surgery 40, 530 (1956)

37. R.S. Flom, R.B. Benjamin, Ch.E. Turback, L.D. McLean and M. Lewis
Atherosclerotic changes in grafts of the thoracic aorta
Surgery 44, 356 (1958)

38. Fontaine
Die konservativ-chirurgische Behandlung der arteriellen Gefäßverstopfungen mittels Thromb- und Thrombendarteriektomie, arteriovenösen Fisteln und freien Gefäßverpflanzungen.
Med. Welt 1951, 336

39. W.J. Fry, M.S. De Weese, R.O. Kraft, and C.B. Ernst
Importance of porosity in arterial prostheses.
Arch. Surg. 88, 836 - 842 (1964)

40. A.N. Gerein, R.D. Jones, and F.S. Cross
Comparative study of autogenious pericardium, teflon, ivalon and polyurethane monocusps for aortic valve replacements.
J. int. Coll. Surg. 39, 317 (1963)
Ref. Zentralorg. Chir. 176, 290 (1963)

41. R. Giessler
Zur Problematik der Wiederherstellungschirurgie bei arteriellen Verschlußkrankheiten der unteren Extremitäten.
Langenb. Arch. klin. Chir. 302, 34 - 38 (1962)

42. R. Giessler und G. Heberer
Erfahrungen mit synthetischem Arterienersatz.
Langenb. Arch. klin. Chir. 304, 967 - 972 (1963)

43. J. Govaerts et P. Plaimont
Thrombose tardive et athérome de la prothèse artérielle inorganique.
Acta cardiol. (Brux.) 17, 434 - 452 (1962)

44. R.E. Gross
Treatment of certain aortic Coarctations by Homologous Grafts. Report of 19 Cases.
Ann. Surg. 134, 753 (1951)

45. K.V. Hall
The arterial homograft used as by-pass in patients with femoropopliteal arteriosclerotic obstruction.
Acta chir. scand. 127, 353 - 366 (1964)

46. B. Halpert, M.E. De Bakey, G.L. Jordan, W.S. Henley
The fate of homograft and prostheses of the human aorta.
Surg. Gynec. Obstetr. 111, 659 (1960)

47. C.A. Hardin
Orlon and Nylon Prostheses for Abdominal Aneurysms and a 5 Year Observation on Experimental Aortic Homografts.
Ann. Surg. 146, 78 (1957)

48. R.W. Harrington, E.C. Pallette, and E.M. Pallette
Arterial homografts, Long term observation of results.
Calif. Med. 96, 384 - 387 (1962)

49. J.H. Harrison
Synthetic materials as vascular prosteses. A. comparative study of nylon, Dacron, Orlon, Ivalon sponge and Teflon in large vessels with tensile strength studies.
Ann. J. Surg. 95, 16, 1958

50. J.H. Harrison
Synthetic materials as vascular prosteses. III. Long term studies on grafts of Nylon, Dacron, Orlon and Teflon, replacing large blood vessels.
Surg. Gyn. Obstetr. 108, 433 (1959)

51. J.H. Harrison and P.A. Davalos
Influence of porosity on synthetic grafts
A. M. A. Arch. Surg. 82, 8 (1961)

52. G. Heberer
Fortschritte und Probleme der Wiederherstellungschirurgie großer Arterien.
Langenb. Arch. f.klin. Chir. 287, 276 (1957)

53. W.T. Hederman
Autogenious vein grafting in intermittent claudication and gangrene
J. Irish. med. Ass. 52, 155 - 156 (1963)

54. H. Herwig
Alloplastischer Gefäßersatz bei peripheren arteriellen Verschlußkrankheiten.
Dtsch. Gesundh.-Wes. 19, 952 - 958 (1964)

55. E. Hoffmann
Ernährungsprobleme bei Gefäßtransplantaten.
Langenb. Arch. klin. Chir. 3o5, 257 - 273 (1964)

56. J. Hofstetter, J.L. Schelling, R. Mosimann
Les prothéses vasculaires dans le traitement des oblitérations artérielles. Appréciation des résultats par l'enrégistrement de l'onde pulsatile.
Cardiologia 42, 256 (1963)

57. C.A. Hufnagel
Preserved Homologous Arterial Transplants.
Amer. Coll. of Surg. 1947, 94

58. C.A. Hufnagel, P. Rabil
Replacement of arterial segments, utilizing flexible Orlon prostheses.
A.M. A. Arch. Surg. 7o, 1o5 (1955)

59. A.W. Humphries, W.A. Hawk, A.M. Cuthbertson
Arterial prosthesis of collagen impregnated Dacron tulle
Surgery 5o, 947 (1961)

6o. W. Irmer und N.C. Pathak
Bericht über 36o operierte Aortenisthmusstenosen und die Begleitfehler, Früh- und Spätkomplikationen sowie Zweitoperationen.
Erg. d.Chir. und Orthop. 46, 167 (1964)

61. W.T. Irvine, J.R. Kenyon, and P.J. Stiles
Early results in 95 patients undergoing femoropopliteal by-pass graft.
Brit. med. J. 1963, I (36o - 365)

62. J. Johnson, C.K. Kirby, F.E. Greifenstein,and A. Castillo
The experimental and Clinical use of vein grafts to replace defects of large arteries.
Surg. 26, 945 (1949)

63. G.L. Jordan, M.E. De Bakey, and B. Halpert
Lipid changes produced by chronic hypercholesterolemia in Nylon and Orlon preplacement of canine thoracic aorta.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 99, 484 (1958)

64. G.L. Jordan, jr., M.M. Stump, M.E. De Bakey, B. Halpert
Endothelial lining of Dacron prostheses of the porcine thoracic aorta.
Proc. Soc.Exper. Biol. & Med. 11o, 34o (1962)

65. G.L. Jordan, M.M. Stump, J. Allen, M.E. De Bakey, B.Halpert
Gelatin impregnated Dacron prosthesis implanted into porcine thoracic aorta.
Surgery 53, 45 (1963)

66. O.C. Julian, W.S. Dye, H.Javid, and W.J. Grove
The use of vessel grafts in the treatment of popliteal aneurysms.
Surgery 38, 97o (1955)

67. E.A. Kanar, L.M. Nyhus, H.G.Moore, jr., R.K. Zech, and H.N. Harkins
The effect of interposed autogenious segments on homologous grafts implanted into the thoracic aorta of growing animals.
Ann. Surg. 143, 397 (1956)

68. S. Kimoto, S.Sugie, and M. Tsunoda
Experimental and clinical studies on arterial homo- and heterografts preserved in alcohol.
Arch. Surg. 69, 549 (1954)

69. V. Koristek, J. Zavrel
A fresh venous autograft
Rozhl. Chir. 42, 1o6 - 116 (1963)
Ref. Zentralorg. Chir. 175, 268 (1963)

7o. J. Kraft - Kinz
Zum Problem der Einheilung synthetischer Arterienprothesen beim Menschen.
Langenb. Arch. f.klin. Chir. 3o3, 123 (1963)

71. J. Kraft - Kinz
Alloplastischer Gefäßersatz im aortofemoralen Bereich.
Langenb. Arch. f.klin. Chir. 3o2, 555 - 561 (1963)

72. K. Kremer
Probleme der freien Gefäßtransplantation; Indikationsgebiete
Helvet. chir. Acta 20, 448 (1953)

73. K. Kremer
Technik und Ergebnisse der Aortentransplantation.
Langenb. Arch. u.Dtsch. Z. Chir. 273, 22o (1953)

74. K.Kremer, E.Volkmann, D.Franke und G.Suchowsky
Probleme der freien Gefäßtransplantation.
Langenb. Arch. u.Dtsch. Z. Chir. 277, 471 (1954)

75. K. Kremer
Chirurgie der Arterien
Stuttgart: Georg Thieme 1959

76. K. Kremer
Beobachtungen und Gedanken zur Alloplastik der Arterien
Langenb. Arch.klin. Chir. 3o4, 96o-963 (1963)

77. J. Kunlin
Le traitement de l'ischémie artéritique par la greffe veineuse longue.
Rev. chir. Paris 7o, 2o6 (1951)

78. C.R. Lam, and H.H. Aram
Resection of the descending thoracic aorta for aneurysm.
Ann. Surg. 134, 743 (1951)

79. E. Lanstela und P. Tala
Experimenteller Ersatz der vena cava superior durch Dacron-Gefäßprothesen.
Chirurg. 34, 267 - 269 (1963)

8o. J. Lemons and H. Laufmann
Limitations of Synthetic Fabrics as Peritoneal Substitutes.
Arch. Surg. 46 (1958)

81. E. Lexer
Dauererfolg eines Arterienersatzes durch Venenautoplastik nach 5 Jahren.
Zbl. Chir. 44, 569 (1917)

82. F. Linder
Zum alloplastischen Ersatz der Aorta.
Langenb. Arch. klin. Chir. 289, 648 (1958)

83. F. Linder
Neue Möglichkeiten des Arterienersatzes mit lyophilisierten Homoiotransplantaten und Kunststoffen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 284, 648 (1958)

84. F. Linder
Arterienresektion und Transplantation
Zbl. Chir. 83, 4o7 (1958)

85. F. Linder und W. Schmitz
Klinische Erfahrungen mit dem alloplastischen Gefäßersatz
Chirurg 30, 49 (1959)

86. F. Linder, W. Schmitz. F. Stein
Beitrag zur Einheilung alloplastischer Gefäßprothesen beim Menschen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 293, 237 (196o)

87. F. Linder, J. Vollmar, W. Schmitz
Klinische Erfahrungen bei 35o alloplastischen Gefäßoperationen.
Dtsch. med. Wschr. 88, 766 - 773 (1963)

88. R.R. Linton
Some practical considerations in the surgery of blood vessel grafts.
Surgery 38, 817 (1955).

89. A.J.S.Macpherson, R.A.Nabartoff, R.A.Deterling jr., and A.H. Blakemoore
Observations on the use of preserved venous homografts in experimental aortic defects.
Arch. Surg. 63, 152 (1951)

90. Marrangoni, A.C., and L.P. Cecchini
Homotransplantation of Arterial Segments Preserved by the Freeze-Drying Method.
Ann. Surg. 134, 977 (1951)

91. H.H. Miller, A.D. Callow, C.S. Welch, and H.E. McMahon
The fate of arterial grafts in small arteries.
Surg. etc. 92, 581 (1951)

92. H.J. Mohr und N. Nothdurft
Bindegewebskapseln um subcutan eingeheilte Fremdkörper und ihre Entartung zu Sarkomen.
Klin. Wschr. 493 (1958)

93. W.T. Newton, T.E. Weichselbaum, H.R. Butcher
Equine arterial heterografts altered by coltrolled enzymatic digestion.
A. M. A. Arch. Surg. 73, 432 (1956)

94. H. Nothdurft
Über die Sarkomauslösung durch Fremdkörperimplantationen bei Ratten in Abhängigkeit von der Form der Implantate.
Naturwissenschaften 42, 1o6 (1955)

95. H. Nothdurft
Die experimentelle Erzeugung von Sarkomen bei Ratten und Mäusen durch Implantationen von Rundscheiben aus Gold, Silber, Platin oder Elfenbein.
Naturwissenschaften 42, 75 (1955)

96. N. Oeconomos et J. Hewitt
Résultats des greffes vasculaires. Etude expérimentale et clinique á propos des homo et hétérogreffes.
Semaine Hop. 28, 1538 (1952)

97. H. Oettel
Gesundheitsgefährdung durch Kunststoffe.
Nauny-Schmiedebergs Arch.exp.Pathol.Parmak. 232 (1958)

98. B.S. Oppenheimer, E.T.Oppenheimer, A.P. Stout
Sarcomas induced in rodents by imbedding various plastic films.
Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 79, 366 (1952)

99. G. Ott, J. Vollmar und G. Hieronymi
Krebsgefährdung nach Implantation von Kunststoffen
Langenb. Arch. klin. Chir. 3o2, 6o8 (1963)

1oo. J.C. Owens and H. Swan
Complications in the repair of coarctation of the aorta
Bull. soc. int. Chir. 21, 216 (1962)

1o1. K. Paschold
Untersuchungen zur Vascularisation von alloplastischem Gefäßersatz.
Langenb. Arch. klin. Chir. 295, 766 (196o)

1o2. G. Petry und K. Bätzner
Zur Morphologie homoioplastischer Aortentransplantate
Chirurg 1953, 439

1o3. G. Petry, G. Heberer
Die Neubildung der Gefäßwand auf der Grundlage synthetischer Arterienprothesen.
Langenb. Arch.klin. Chir. 286, 249 (1957)

1o4. G. Petry
Zur Morphologie neugebildeter Gefäßwände auf der Grundlage synthetischer Gefäßprothesen.
Thoraxchir. 9, 352 (1961)

1o5. R. Poche
Über das Schicksal alloplastischer Teflonprothesen im Gefäßsystem.
Langenb. Arch. klin. Chir. 3o4, 972 - 981 (1963)

1o6. W.J. Potts, H. Albert, and H.W. Fischer
Autogenious aortic grafts fashioned from a smaller artery.
Surgery 33, 518 (1953)

1o7. R. Pringle
Amnion implantation in peripheral vascular disease.
Lancet 1963, 1, 77 - 78

1o8. C.G. Rob, H.H.G. Eastcott, and K. Owen
The Reconstruction of Arteries.
Brit. J. Surg. 43, 449 (1956)

1o9. C.G. Rob
Place of direct surgery in treatment of obliterative arterial disease.
Brit. Med. J. 1956, 1o27

11o. C.G. Rob und J. Vollmar
Die Chirurgie der Bauchaorta.
Ergebn. Chir. 42, 57o - 654 (1959)

111. N. Rosenberg, J. Henderson, J.F. Douglas, G.H. Lord, E.R.L. Gaughran
The use of arterial implants prepared by enzymatic modification of arterial heterografts.
A. M. A. Arch. Surg. 74, 89 (1957)

112. N. Rosenberg, J. Henderson, G.H. Lord, E.R.L. Gaughran, and J.F. Douglas
Use of enzyme-digested heterografts as segmental arterial substitutes.
A. M. A. Arch. Surg. 76, 275 (1958)

113. Y. Sako, R.L. Varko
Ten year observations on autologous pericardial and venous grafts in the thoracic aorta.
Surgery 51, 465 - 47o (1962)

114. P. Sandblom, A. Muren, G. Norden, E. Idbohren, E. Sandegard und O. Dahlbäck
Creation of wide autogenious arterial grafts from narrow vessels.
Acta chir. scand. 1o6, 3o9 - 321 (1953)

115. V.P. Satinsky, W.B. Neptune and J. Alai
Experimental transplantation of the complete arch ofthe aorta.
Ann. Surg. 141, 38 (1955)

116. L.R. Sauvage, S.A. Wesolowsky
Healing and fate of arterial grafts
Surg. 38, 1o9o (1955)

117. J.T. Scales
Tissue reactions to synthetic materials.
Proc. Roy. Soc. Med. 46, 647 (1953)

118. J.A. Schilling, E.L. Becker, C.G. Bowers, and D. Gold
Aortic homografts in dogs, including the renal arteries: technique and renal function.
Surgery 39, 611 (1956)

119. G. Schloss, H.B. Schumacker jr.
The Use of Free Vascula r Transplants for Bridging Arterial Defects.
Yale J. Biol. a. Med. 22, 273 (1950)

120. W. Schmitz, R. Stein
Beitrag zur Einheilung alloplastischer Gefäßprothesen beim Menschen.
Langenb. Arch. klin. Chir. 293, 237 (1 960)

121. W. Schmitz und J. Vollmar
Komplikationen des alloplastischen Gefäßersatzes: Ursachen, Verhütung und Behandlung.
Langenb. Arch. klin. Chir. 304, 963 - 967 (1963)

122. S.R. Schuster and R.E. Gross
Surgery for coarctation of the aorta.
J. Thorac. cardiovasc. Surg. 43, 54 (1962)

123. J. Senyk
Various methods of transplantation of pediculated small intestine loop and of free peritoneo-muscular flaps in order to amake up abdominal aorta in dogs.
Experimental research.
Pol. Tyg. lek. 17, 424 - 429 (1962)

124. Ch.H. Sparks, M.A. Melgard and J. Raaf
Carotid artery replacement with reinforced autogenious vein grafts.
Angiology 14, 542 - 551 (1963)

125. S.P. Srivastava, B.D. Sharma
use of commercial nylon as an aortic substitute in dogs.
Indian J. Surg. 24, 690 - 694 (1962)

126. J. Staubesand
Über die Versorgung der Arterienwand.
Anat. Anz. 107, 332 (1959)

127. R. Stick, M. Makkas, C.E. Dowman
Beiträge zur Gefäßchirurgie.
Bruns' Beitr. z. klin. Chir. 53

128. M.M. Stump, J. Allen, M.E. De Bakey, B. Halpert
Gelatin impregnated Dacron prosthesis implanted into porcine thoracic aorta.
Surgery 53, 45 (1963)

129. H. Swann, H.T. Robertson, and M.E. Johnson
Arterial homografts; the fate of preserved aortic grafts in the dog.
Surg. Gyn. Obstetr. 1950, 90: 568 - 579

130. D.E. Szilagyi and F.R. Overhulse
Segmental aorto-iliac and femoral arterial occlusion
J. Amer. Med. Assoc. 157, 426 (1955)

131. D.E. Szilagyi, R.T. McDonald, R.F. Smith, and J.G.Whitcomb
Biologie Fate of Human Aortic Homografts.
A. M. A. Arch. Surg. 75, 506 (1957)

132. D.E. Szila gyi, R.F. Smith, and A. Estahani
Arterioplasty for severe ischemia of the lower limbs: indication and results.
Surgery 49, 242 - 250 (1961)

133. M. Tuffier
De L'intubation dans les plaies des grosses artères.
Bull. Acad. méd. 74. 455 (1915)

134. J. Vollmar
Neue Wege des auto- und alloplastischen Gefäßersatzes im Tierversuch.
Langenb. Arch. klin. Chir. 295, 761 (1960)

135. J. Vollmar, G. Ott, G. Hieronymi, D. Sinapius
Polypropylen, ein neuer Kunststoff für den alloplastischen Gefäßersatz.
Langenb. Arch. klin. Chir. 297, 584 (1961)

136. J. Vollmar und G. Ott
Experimentelle Geschwulstauslösung durch Kunststoffe aus chirurgischer Sicht.
88. Tg. Dtsch. Ges. Chir. 5. - 8.4.1961, München

137. J. Vollmar und H.G. Lasch
Die Wertung verschiedener Gefäßersatzmethoden aus der Sicht der Gerinnungsphysiologie.
Langenb. Arch. klin. Chir. 301, 783 - 786 (1962)

138. J. Vollmar
Gefäßersatz durch synthetische Kunststoffe.
Fortschr. d. Med. 10/63, 385 - 424 (1963)

139. J. Vollmar, R. Kratzert und H.J. Meissner
Die chirurgische Behandlung der chorinischen Arterienverschlüsse im femoro-poplitealen Gefäßabschnitt.
Langenb. Arch. klin. Chir. 302, 588 (1963)

140. A.G. Voorhees, A.H. Jaretzki, A.H. Blakemoore
The use of tubes constructed from Vinyon "N" cloth in bridging arterial defects.
Ann. Surg. 135, 332 (1952).

141. P. Waibel
Die Wiederherstellungschirurgie organischer peripherer Gefäßkrankheiten.
Schweiz. med. Wschr. 89, 391 - 397 (1959)

142. W. Ward
Histological changes in transplantated blood vessels.
Zent ralbl. f. Chir. 41 (19o8)

143. S.A. Wesolowski, C.C. Fries, K.E. Karlson, M.E. De Bakey, and P.N. Sawyer
Porosity: primary determinant of ultimate fate of synthetical vascular grafts.
Surgery 5o, 91 (1961)

144. S.A. Wesolowski
Evaluation of tissue and prosthetic vascular grafts.
Springfield, U.S.A.: Ch. C. Thomas 1962

145. S.A. Wesolowski, C.C. Fries, W.J. Liebig, P.N. Sawyer, R.A. Deterling
The synthetic vascular graft: new concepts, new materials.
A. M. A. Arch. Surg. 84, 56 (1962)

146. S.A. Wesolowski, C.C. Fries, R.T. Domingo, W.J. Liebig, P.N. Sawyer
The compound prosthetic vascular graft: a pathologic survey.
Surgery 53, 19 - 44 (1963)

147. C.S. Williamson and F.C. Mann
Functional Survial of autogenious and homogenious transplants of blood vessels.
Arch. Surg. 1947, 54 : 529 - 538

148. F. Zettler
Konservierung und Einheilung organischer Arteriensegmente
Bruns' Beitr. klin. Chir. 2o6, 244 - 27o (1963).

Herrn Professor Dr. med. Gottfried Rotthoff möchte ich an dieser Stelle für die Ueberlassung des Themas und die freundliche Unterstützung dieser Arbeit meinen Dank aussprechen.

L e b e n s l a u f .

Am 17.9.1940 wurde ich als Tochter des Oberförsters Walter Cordes und seiner Ehefrau Katharina, geb. Frey, in Mainz geboren.

Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich die Frauenlob-Schule in Mainz, an der ich im März 1959 das Abitur ablegte. Im Sommersemester 1959 schrieb ich mich in die Medizinische Fakultät in Mainz ein. Nach dem Sommersemester 1961 bestand ich dort das Physikum und studierte die folgenden beiden Semester in Wien. Die weiteren klinischen Semester studierte ich in Berlin und legte dort im Sommer 1965 die ärztliche Prüfung ab.